



(19)

Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

EP 0 890 358 A1

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(43) Veröffentlichungstag:
13.01.1999 Patentblatt 1999/02

(51) Int. Cl.⁶: A61K 9/20, A23G 3/02

(21) Anmeldenummer: 97111783.3

(22) Anmelddatum: 10.07.1997

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC
NL PT SE
Benannte Erstreckungsstaaten:
AL LT LV RO SI

(71) Anmelder: Gergely, Gerhard, Dr.
A-1053 Wien (AT)

(72) Erfinder:
• Gergely, Gerhard, Dr.
1053 Wien (AT)

• Gergely, Irmgard
1053 Wien (AT)
• Gergely, Thomas, Dr.
1053 Wien (AT)

(74) Vertreter:
Büchel, Kurt F., Dr. et al
Patentbüro Büchel & Partner AG
Letzanaweg 25-27
9495 Triesen (LI)

(54) Lösliche, gummihaltige, dragierte Kautablette

(57) Die lösliche, gummihaltige, dragierte Kautablette enthält Kaukomponenten, Sirupkomponenten und Fett- bzw. Wachskomponenten, sowie gegebenenfalls Füllstoffe. Sie ist herstellbar durch ein Verfahren, bei welchem pulverige Kaukomponenten mit den geschmolzenen Fett- bzw. Wachskomponenten gemischt werden. Die Mischung wird anschliessend unter Zusatz wenigstens einer Sirupkomponente zu einer krümeligen Masse, die man nun auf unter 0°C kühlte, anschliessend auf höchstens 5 mm Korngrösse vermahlt und nach Kühlen auf unter 10°C zu Tabletten verpresst, die in bekannter Weise dragiert werden. Das Fertigprodukt hat - vom Verpressen der gekühlten Granulatteilchen her - vermutlich eine teilkörnige Struktur, in der durch die tiefe Temperatur die Feuchtigkeit zunächst immobilisiert wurde. Nach dem Verpressen wird diese Feuchtigkeit durch Erwärmung (insbesondere während des Dragievorganges) beweglich und wandert bzw. diffundiert - zunächst oberflächlich - in die vorhandenen, wasserlöslichen Inhaltsstoffe. Diese werden angelöst und ergeben eine hochviskose, thixotrope, kaufähige Masse.

EP 0 890 358 A1

Beschreibung

Kaugummizubereitungen auf Basis von Naturkautschuk sind in der Pharmaindustrie vielfach verwendet worden. Ihre Vorteile sind die angenehme und beliebte Darreichungsform, sowie eine rasche, sublinguale Resorption eines Wirkstoffes. Der schwerwiegende Nachteil solcher Zubereitungen ist aber die nach dem Kauen übrigbleibende Gummimasse, die dazu geführt hat, dass z. B. in Flugzeugen Antiemetika auf dieser Basis unerwünscht sind und beispielsweise in Singapur der Besitz von Kaugummis bereits strafbar ist.

Andererseits ist es auch aus der Zuckerwarenindustrie bekannt, Gummi arabicum und zuckerhaltige Lösungen zu kochen und in geeignete Formen zu vergießen, die anschließend gegebenenfalls dragiert werden. Zum Beispiel beschreiben die beiden US Patente 4,698,232 und 5,476,678 faserhaltige kaubare Massen mit einer geschäumten Matrix aus Gummi arabicum und Gelatine, sowie einer nicht geschäumten Matrix aus Zuckersirup.

Die DE-A1-4444051 beschreibt eine Kautablette, die im Mund rasch zerfällt, und bei der hydrophile Wirkstoffteile hydrophob beschichtet oder eingebettet sind, gegebenenfalls mit bzw. in Gummi arabicum. Die GB-B-1142377 beschreibt eine Kautablette für die Zahneinigung, bei der je ein Teil Gummi arabicum und Gelatine mit zwei Teilen Glycerin und verschiedenen kleinen Zuschlagstoffmengen gemischt werden.

Für die Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung sind alle diese Produkte bzw. deren Herstellverfahren nicht oder nur beschränkt geeignet. Einerseits will man für verschiedene Wirkstoffe, z. B. Antiemetika oder Desinfizientien, eine langsam, über mehrere Minuten verteilt Abgabe an den Körper erzielen; die bisher für diesen Zweck ideale Zubereitung in einem Kaugummi stößt - wie bereits erwähnt - in zunehmendem Masse auf Widerstand. Andererseits ist das aus der Zuckerwarenindustrie bekannte Herstellverfahren für die hohen Anforderungen einer Good Manufacturing Practice in der pharmazeutischen Industrie oft nicht anwendbar und für kleinere Chargenmengen auch vom apparativen Aufwand her viel zu teuer.

Die Erfindung hat sich daher die Aufgabe gestellt, eine Zusammensetzung und ein Verfahren zu schaffen, bei dem Wirkstoffe, wie Hustenlöser (Clobutinol, Salbutamol), Rachendesinfizientien, Vitamine und/oder Spurenelemente auch in geringer Dosierung in eine lösliche Kaugummimasse entsprechend dosisgenau eingearbeitet werden können, die mit einer den pharmazeutischen Anforderungen entsprechenden Technologie zu Tabletten verpresst werden können, die eine lösliche, kaubare Masse ergeben.

Diese Aufgabe wird erstmals in überraschender Weise durch die Kombination der in Anspruch 1 festgelegten Merkmale bzw. Massnahmen gelöst, und zwar dadurch, dass infolge der Zusammensetzung und des Verfahrens eine körnige Masse entsteht. Weitere und bevorzugte Ausbildungen der Erfindung sind in den Merkmalen der abhängigen Ansprüche beschrieben. Erfindungsgemäß wird dieses neue Produkt und Herstellverfahren vorgeschlagen, das die obgenannten Nachteile vermeidet bzw. die gewünschten Anforderungen erfüllt. Dies gelingt dadurch, dass die Zusammensetzung und das Verfahren eine körnige Masse bietet, wobei durch Kühlung eine gute Verarbeitbarkeit - insbesondere beim Zerkleinern und Zumischen weiterer Zuschlagsstoffe, sowie hinsichtlich der Verpressbarkeit - gegeben ist.

Im Sinne der Erfindung sind unter „Kaukomponenten“ alle solchen Substanzen zu verstehen, die allein oder in Mischung miteinander beim Kauen wenigstens 1, vorzugsweise wenigstens 2, insbesondere wenigstens 3 min lang sich kaugummiartig verhalten, sich während dieser Zeit aber aufzulösen beginnen und danach völlig gelöst und mit dem Speichel geschluckt werden. In diesen Substanzbereich gehören unter anderem, aber nicht ausschließlich: Gummi arabicum, Tragacanth, Guar gum, Xanthangummi, Pektine; aber auch Trockensirupe, wie z.B. Trocken-Glucose-sirup und/oder Fructosesirup; lösliche Cellulosederivate, wie z. B. Natriumcarboxymethylcellulose. Trockenglucosesirup zeigt ebenfalls beim Kauen teilweise gummiähnliches Verhalten.

Unter „Sirupkomponenten“ im Sinne der Erfindung werden demgegenüber ausschließlich solche verstanden, die entweder als Sirup oder in hochkonzentrierter Lösung zum Einsatz kommen, wie z.B. 80%iger Glucosesirup, 70%ige Maltodextrinlösung, gequollene Gelatine, aber auch andere Sirupe, wie Mais-, Zucker- oder Invertzuckersirup (Invertin® Merck). Es kann Glucosesirup ganz oder teilweise durch andere konzentrierte Kohlehydrate-, Zuckerkohol-, Gelatine- oder dgl. -Lösungen ersetzt werden. Wichtig ist die Einhaltung einer möglichst geringen Wassermenge, da die Mischung ansonsten breiförmig wie im Stand der Technik wird. Andererseits muss eine bestimmte Feuchtigkeitsmenge von etwa 4 bis etwa 7 % im Dragee verbleiben, da die Tablette beim Austrocknen und bei einem Feuchtigkeitsgehalt von unter 2% keine geschmeidige, kaufähige Masse mehr ergeben würde und der Anbiss zu hart wäre.

Als Fettkomponenten können alle essbaren, tierischen und pflanzlichen Fette eingesetzt werden. Es sind dies Triglyceride, die im wesentlichen aus Gemischen von Glycerinestern höherer Fettsäuren, insbesondere pflanzlichen oder tierischen Ursprungs, etwa der Größenordnung C₁₀ bis C₂₂, bestehen, deren Schmelzpunkt nicht über 60°C liegt.

Besonders vorteilhaft hinsichtlich der Kaubarkeit hat sich der Zusatz von Wachsen, wie z. B. Bienenwachs, festem Paraffin, Ozokerit oder ähnlichen Substanzen erwiesen, die eine längere Kaudauer gewährleisten. Insbesondere der Zusatz von Bienenwachs verbessert die Kaufähigkeit und reduziert das Ankleben an den Zähnen. Der Zusatz relativ geringer Mengen an Glycerin oder Propylenglykol macht den Anbiss des Drageekerns weicher.

Die Verarbeitung erfolgt grundsätzlich nach folgendem Schema: Alle Pulverbestandteile werden in einen Flächen-

EP 0 890 358 A1

mischer eingebracht und auf langsamer Stufe gemischt. Anschliessend werden Glycerin und eine Schmelze aus Fetten und Wachsen eingebracht und sorgfältig mit dem Pulver gemischt. Schliesslich fügt man einen - z.B. kohlehydrathaltigen - Sirup hinzu, der bei Bedarf - z. B. zur Reduktion der Viskosität zwecks Erleichterung der Verarbeitung - auf ca. 40°C erwärmt werden kann, wobei aber auch nicht erwärmer Glucosesirup Verwendung finden kann. Man mischt so lange, bis eine krümelige Masse entsteht. Der Zusatz des pharmazeutischen Wirkstoffes erfolgt je nach seiner Art, d.h. unter anderem nach seinem Geschmack und/oder seinen Stabilitätskriterien; ist er stabil und geschmacksneutral, dann einfach durch Zumischung als Pulver in die Ausgangsmischung; in einem anderen Fall beispielsweise durch Auflösung in der Fettschmelze, eingehüllt in ein Hydrokolloid, oder in einer durch geeignete Massnahmen geschmacksmaskierten Matrix, z.B. im Falle von Dimenhydrinat in Polymethacrylsäureestern, HPMCP (Hydroxypropylmethylcellulosephthalat), Alginsäure u.dgl.

Das Kühnen der krümeligen Masse kann entweder batchweise in Säcken aus Kunststoff-Folie, z.B. in einem Kühl- bzw. Tiefkühlschrank, oder auch im Durchlauf auf einem Kühl-Förderband erfolgen. Z.B. werden die Säcke in ein Bett von Kohlensäureschnee gelegt und mit Kohlensäureschnee abgedeckt. Im Anschluss daran kann die Masse - z.B. durch Mahlung und Siebung - auf die gewünschte Korngrösse von etwa 2 bis etwa 5 mm zerkleinert werden. Anschliessend werden zu dieser zerkleinerten Masse die Zusatzstoffe zugemischt, wie z.B. zusätzliche künstliche Süsstoffe, Aromen u. dgl., sowie Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgemische, eine Wirkstoffmatrix etc. Die Endmischung wird dann - zweckmässigerweise über eine Kühlstrecke, z.B. durch einen Doppelmantel, der aussen mit Kühlsole gekühlt ist - zu einer Tablettenpresse, vorzugsweise einem Rundläufer, geführt und zu Tabletten gewünschter Grösse verpresst.

Die Temperatur, auf die tiefgefroren bzw. gekühlt wird, ist auf die jeweilige Mischung abzustimmen. Die einzelnen 20 Mischungsbestandteile bilden miteinander ein komplexes System und beeinflussen einander gegenseitig im Hinblick auf das Verhalten während des Mahlvorganges bzw. der Verpressbarkeit. Ist der Feuchtegehalt an der oberen Grenze, muss auf tiefere Temperaturen gefroren werden. Ferner ist darauf zu achten, dass die Verarbeitung möglichst in einem geschlossenen System und/oder in einem Raum mit geringer Luftfeuchtigkeit und/oder während kurzer Zeiträume erfolgt, um die Kondensation von Luftfeuchtigkeit auf der Masse so gering wie möglich zu halten, bzw. diese Feuchtigkeit 25 bei der Rezepterstellung zu berücksichtigen.

Die Tabletten können anschliessend als Drageekerne in an sich bekannter Weise dragiert werden. Beim Dragieren werden die Kerne in der Regel auf etwa 40 bis etwa 50°C angewärmt. Bei dieser Temperatur durchdringt die Feuchtigkeit, die mit der konzentrierten Sirup- und/oder Gelatinelösung zugeführt wurde, die Kaukomponenten, und es entsteht eine sehr gut kaubare Masse, wobei der Trockensirup die Kaubarkeit begünstigt bzw. verbessert.

30 Das im Anspruch 1 definierte Produkt hat - vom Verpressen der gekühlten Granulatteilchen her - vermutlich eine teilkörnige Struktur, in der durch die tiefe Temperatur die Feuchtigkeit zunächst immobilisiert wird. Nach dem Verpressen wird diese Feuchtigkeit durch Erwärmung (insbesondere während des Dragievorganges) beweglich und wandert bzw. diffundiert - zunächst oberflächlich - in die vorhandenen, wasserlöslichen Inhaltsstoffe. Diese werden angelöst und ergeben eine hochviskose, thixotrope, kaufähige Masse.

35 Die Erfindung wird im folgenden anhand der Beispiele näher erläutert.

Beispiele 1 bis 8:

Zunächst wird die Variabilität der einzelnen Komponenten gezeigt. Die verschiedenen Zusammensetzungen sind 40 in Tabelle 1 einander gegenübergestellt.

In den Beispielen 1 bis 3 werden die Wachse variiert: 1. Paraffin, 2. Ozokerit, 3. Bienenwachs.

In den Beispielen 2 bis 4 werden die Fett- bzw. Wachskomponenten variiert: Kokosfett, pflanzliche und tierische Triglyceride.

45 In den Beispielen 5 bis 8 werden verschiedene Kaukomponenten und - damit im Zusammenhang - auch verschiedene kohlehydrathaltige Sirupe, sowie gequollene Gelatine, bzw. im Beispiel 7 ein Zuckeralkohol eingesetzt.

Die Herstellung der erfundungsgemässen Mischungen in diesen Beispielen geschieht wie folgt:

Für die Beispiele 1 bis 4 werden das sprühgetrocknete Gummi arabicum, Reisstärke, Trockenglucosesirup und Aspartam in einen Flächenmischer eingebracht und auf langsamer Stufe gemischt. Anschliessend wird Glycerin eingebracht und verteilt, und schliesslich wird die auf etwa 40°C geschmolzene Mischung des Kokosfettes mit Paraffin bzw. 50 Ozokerit (Beispiele 1 und 2), bzw. die Schmelze aus Margarine oder tierischem Fett, jeweils mit Bienenwachs (Beispiele 3 und 4), aufgebracht und engemischt. Schliesslich wird der flüssige Glucosesirup eingerührt. Nach 5 min sorgfältigem Mischen wird die Masse auf etwa -12°C gefroren, anschliessend auf 2,0 bis 3,5 mm gemahlen, gekühlt und schliesslich zu Tabletten verpresst, die sodann dragiert werden.

Für die Beispiele 5 und 6 arbeitet man analog, nur wird statt sprühgetrocknetem Gummi arabicum Tragacanth eingesetzt (Beispiel 5), und in Beispiel 6 wird statt des 80%igen Glucosesirups eine 70%ige Maltodextrinlösung und dazu 55 Maltodextrinpulver verwendet. Für die Beispiele 7 und 8 wird zunächst die Gelatine in der Zitronensäure-Wasser-Lösung quellen gelassen; anschliessend röhrt man Mannit bzw. Lactose ein. Die erhaltene Masse wird in einen Mischkessel gebracht, in dem sprühgetrocknetes Gummi arabicum, Reisstärke und Aspartam bereits vorgemischt vorliegen.

EP 0 890 358 A1

Anschliessend werden in analoger Weise Glycerin, die Kokosfett-Bienenwachsschmelze und der Glucosesirup eingebracht und verteilt. Die Masse wird anschliessend gefroren, gemahlen, neuerlich gekühlt und verpresst.

Tabelle 1

Bispiel Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8
Gummi arabicum	18,14	18,14	18,14	18,14		18,14	18,14	18,14
Glycerin	0,31	0,31	0,31	0,31	0,31	0,31	0,31	0,31
Reisstärke	8,32	8,32	8,32	8,32	8,32	8,32	8,32	8,32
Glucosesirup (getrocknet)	27,20	27,20	27,20	27,20	27,20	27,20		
Bienenwachs			0,67	0,67	0,67	0,67	0,67	0,67
Kokosfett	6,13	6,13			6,13	6,13	6,13	6,13
Glucosesirup (flüssig)	39,04	39,04	39,04	39,04	39,04		39,04	39,04
Aspartam	0,19	0,19	0,19	0,19	0,19	0,19	0,19	0,19
Paraffin	0,67							
Ozokerit		0,67						
Margarine			6,13					
tierisches Fett				6,13				
Tragacanth					18,14			
Maltodextrin (Pulver)						18,85		
Maltodextrin (70%ige Lsg.)						20,19		
Mannit							25,07	
Zitronensäure							0,11	0,20
Wasser							0,86	1,70
Gelatine							1,16	2,27
Lactose								23,03
	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Tabelle 2

Bispiel Nr.	Kaubarkeit	Kaudauer
1	nicht bröselig, kaubar, geschmeidig	110 - 120 sec
2	nicht bröselig, kaubar, geschmeidig	105 - 125 sec
3	nicht bröselig, kaubar, geschmeidig	110 120 sec
4	nicht bröselig, kaubar, geschmeidig	95 - 100 sec
5	nicht bröselig, gut kaubar,	100 -110 sec
6	nicht bröselig, gut kaubar, geschmacklich gut	105 - 115 sec
7	nicht bröselig, gut kaubar, geschmeidig	35 - 40 sec
8	nicht bröselig, angenehmes Zerfallsverhalten	30 - 35 sec

Die Ergebnisse der Beispiele 1 bis 8 sind in Tabelle 2 dargestellt, wobei sich zeigt, dass bei Verwendung von Mannit und Lactose die Kaudauer verkürzt ist.

EP 0 890 358 A1

Beispiele 9 bis 12

Diese Beispiele zeigen verschiedene Varianten möglicher Kombinationen und deren Mengen von Kaukomponenten, von Fetten und Wachsen, sowie von kohlehydrathältigen Sirupen.

5 Die Zusammensetzungen finden sich in Tabelle 3. Die Herstellung erfolgt analog wie bei den vorgenannten Beispielen. Die Ergebnisse finden sich in Tabelle 4. Für Beispiel 12 soll das Herstellverfahren im folgenden nochmals detailliert festgehalten werden (alle Mengen in Gewichtsprozent):

10 18,1% sprühgetrocknetes Gummi arabicum, 27,1% Trocken-Glucosesirup, 8,3% Reisstärke und 0,3% Aspartam werden in einem Flächenmischer 5 min lang gemischt, sodann mit 0,3% Glycerin versetzt und bei mittlerer Rührgeschwindigkeit 1 bis 2 min lang gemischt. Anschliessend bringt man eine auf 40°C erwärmte, flüssige Fettsschmelze aus 6,1% gehärtetem Kokosfett, 0,7% Bienenwachs und 0,2% Pfefferminzöl ein und verteilt 3 min lang in der Mischung. Danach wird unter ständigem Rühren 39,0% 80%iger Glucosesirup eingebracht und 5 min lang gleichmässig verteilt. Die resultierende, krümelige Masse wird gefroren und in einer Reibschnitzelmühle auf 3,5 mm Korngrösse vermahlen. Das erzielte Granulat wird nochmals auf 0 bis -10°C gekühlt und bei 0°C zu Tabletten verpresst, die anschliessend drapiert werden.

Tabelle 3

Beispiel Nr.	9	10	11	12
Gummi arabicum (Spraygum)	55,20	43,19	29,13	18,15
Reisstärke			3,78	8,33
Glucosesirup getrocknet			29,13	27,20
Bienenwachs				0,67
Kokosfett gehärtet	5,53	4,29	2,91	6,13
Glucosesirup flüssig	38,68	42,92	34,65	39,00
Pfefferminzöl	0,19	0,19	0,11	0,19
Aspartam	0,40	0,33	0,29	0,33
Zitronensäure Pulver		0,43		
Gelatine		8,65		
	100,00	100,00	100,00	100,00

Tabelle 4

Beispiel Nr.	Kaubarkeit	Kaudauer	Preßtemperatur
9	nicht bröselig, angenehmes Zerfallsverhalten	80" - 85"	minus 15°C
10	nicht bröselig, angenehmes Zerfallsverhalten	100" - 110"	minus 11°C
11	nicht bröselig, angenehmes Zerfallsverhalten	100" - 110"	minus 8°C
12	nicht bröselig, angenehmes Zerfallsverhalten	120" - 130"	minus 5°C

Beispiele 13 bis 16 (Negativbeispiele, siehe Tabelle 5)

50 Die Zusammensetzung nach Beispiel 13 wird so hergestellt, dass man zunächst Zucker und Zitronensäure in Wasser löst, Gelatine dazugibt und quellen lässt, und anschliessend Invertin zufügt. Man bringt dann das Gummi arabicum ein, schmilzt das Fett auf und arbeitet es ein. Anschliessend werden zuerst Tylose und Carboxymethylcellulose, sowie dann das Cyclodextrin zugegeben. Dann wird Ozokerit, Bienenwachs und Paraffin aufgeschmolzen und mit der vorher erzielten Masse vermengt. Man lässt dann tieffrieren, vermahlt und verpresst.

55 Das Produkt lässt sich aufgrund sehr starker Klebeeigenschaft schlecht verpressen, was einerseits auf die fehlende Fett- bzw. Wachskomponente, wie Kokosfett, andererseits auf die Zuckerlösung und Carboxymethylcellulose zurückzuführen sein dürfte, die relativ viel Feuchtigkeit aufnimmt und daher beim Pressdruck stärker klebt, sodass

EP 0 890 358 A1

quasi kein Wasserfilm, bzw. Fettfilm entstehen kann, der beim Pressen als Gleitmittel dient.

Bei Beispiel 14 wird wie bei Beispiel 13 verfahren, nur statt Paraffin Witepsol® zugefügt. Die Masse lässt sich zwar verpressen, doch hat das Endprodukt eine relativ kurze Kaudauer und zerfällt zu schnell, was auf Witepsol® zurückzuführen sein dürfte, das im Mund aufgrund seines Schmelzpunktes (32°C) sehr schnell wegschmilzt und dadurch verhindert, dass sich beim Kauen eine zusammenkaubare Masse ergibt.

Tabelle 5

Bespiel Nr.	13	14	15	16
Zucker	24,34	19,15	28,85	
Wasser	4,80	3,74	7,27	
Invertin	0,36	0,28		
Gelatine	3,54	2,77	6,61	
Galafett 36	0,72	0,58		
Gummi arabicum	8,00	6,28	9,61	79,92
Tylose C 10 000 P	1,44	1,13		
Cyclodextrin	21,57	16,92		
Zitronensäure	0,01	0,01	0,58	
Paraffin	7,69			
Ozokerit	13,07	20,55		
Bienenwachs	8,46	13,23		
Caboxymethylcellulose 7HXF	5,00			
Pfefferminz aroma	1,00		1,00	
Witepsol H32		15,38		
Kokosfett gehärtet			6,00	7,69
Maisstärke			3,50	
Maltodextrin			28,85	
Glucosesirup flüssig			7,23	15,39
Aerosil			0,50	
	100,00	100,00	100,00	100,00
Bemerkung:	lässt sich nicht pressen	zerfällt zu schnell beim Kauen	bröseln	

Die Mischung nach Beispiel 15 wird so hergestellt, dass zunächst die Gelatine quellen gelassen und anschliessend mit dem Glucosesirup vermengt wird. In einem Flächenmischer werden die Feststoffe gemischt; es wird dann das geschmolzene Kokosfett daruntergemischt und schliesslich die Gelatine-Glucosesirup-Masse zugegeben. Die ganze Masse wird nun auf 80°C erwärmt, wobei sie teigig wird, anschliessend gefroren, mit Aerosil vermischt und vermahlen. Man mischt dann Aroma zu und kühlte die Masse vor dem Verpressen nochmals ab. Sodann fügt man 20 Teile Glucosesirup hinzu, den man unter Rühren gut verteilen lässt.

Die Masse bleibt bröselig, was auf die Verdunstung des Wassers durch die Erwärmung auf 80°C zurückzuführen sein dürfte. Ausserdem wird durch diese Erwärmung die Migration von Feuchtigkeit in die Feststoffe gefördert, die in den Pulverteilchen festgehalten wird, bevorzugt in Substanzen wie Maisstärke und Maltodextrin, die z.B. 5 bis 7% Wasser zusätzlich zu ihrem eigenen Ausgangs-Wassergehalt von 5 bis 7% aufnehmen können, ohne ihre pulvige Struktur zu verlieren. Diese Feuchtigkeit steht dann nach dem Verpressen beim Anwärmen, wie z.B. beim Dragieren, für die Erzielung des gewünschten Effektes einer kaubaren Masse nicht mehr zur Verfügung.

Für das Beispiel 16 werden 100 Teile sprühgetrocknetes Gummi arabicum bei Zimmertemperatur mit 10 Teilen geschmolzenem, gehärtetem Kokosfett versetzt und gut durchgerührt. Sodann fügt man 20 Teile Glucosesirup hinzu,

EP 0 890 358 A1

den man unter Rühren gut verteilen lässt. Infolge des allzu hohen Anteils an Gummi arabicum ergibt sich ein zu starker Klebeeffekt an den Zähnen, eine zu geringe Kaudauer sowie ein etwas zu pappiges Gefühl beim Kauen im Munde.

Beispiele 17 bis 23 (mit Wirkstoffen)

5

Es können verschiedenste Wirkstoffgruppen eingesetzt werden, wobei eine besondere Eignung für bucal resorbierende Wirkstoffe und für die Wirkstoffe, die im Mund- und Rachenraum wirksam werden, wie Mund- und Rachendesinfizientia gegeben ist. Weiters können Vitamine und Mineralstoffe, husten- und schleimlösende Substanzen, auch Antiemetika und Antiallergika, in dieser Form verabreicht werden. Die Zusammensetzungen finden sich in Tabelle 6, die

10 Herstellung erfolgt analog zu den Beispielen 1 bis 12, die Ergebnisse werden in Tabelle 7 wiedergegeben.

In den Beispielen 17 bis 20 wird als Wirkstoff Dimenhydrinat in einer geschmacksmaskierten Matrix, in den Beispielen 21 bis 23 ein handelsübliches, 50%iges Vitamin E-Pulver eingesetzt.

Die Wirkstoffmatrix für Beispiel 17 wird so hergestellt, dass man 60 Gewichtsteile Dimenhydrinat in 40 Gewichtsteilen Ethanol löst, dann 4 Gewichtsteile Natriumhydrogencarbonat in der Wirkstofflösung suspendiert und eine Lösung von 36 Gewichtsteilen Eudragit S 100 in 144 Gewichtsteilen Ethanol zufügt. Nach dem Vermischen wird das Lösungsmittel abgedampft, der Rückstand wirdvakuumgetrocknet und auf 0,8 mm gesiebt.

Tabelle 6

	Beispiel Nr.	17	18	19	20	21	22	23
20	Gummi arabicum	18,11	17,86	42,27	27,13	12,01	12,01	12,01
	Glycerin	0,31	0,31			0,27	0,27	0,27
	Reisstärke	2,76	2,09		3,48	5,51	5,51	5,51
	Glucosesirup getr.	27,09	26,67		27,13	17,97	17,91	17,97
25	Bienenwachs	0,67	0,67			0,59	1,67	2,75
	Kokosfett gehärtet	6,11	6,00	4,23	4,07	5,41	4,32	3,24
	Glucosesirup flüssig	38,88	38,33	42,27	33,33	34,38	34,38	34,38
	Pfefferminzöl	0,19	0,19	0,19	0,19			
30	Aspartam	0,33	0,33	0,33	0,33	0,29	0,29	0,29
	Calciumcarbonat		1,33					
	Wirkstoffmatrix	5,55	6,22	4,00	4,33	23,58	23,58	23,58
	Zitronensäure Pulver			0,42				
35	Gelatine			6,29				
		100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Tabelle 7

	Beispiel Nr.	Kaubarkeit	Kaudauer
45	17	nicht bröselig, angenehmes Kauverhalten	90 - 100 sec
	18	guter Geschmack	
50		gut kaubar, geschmeidig	110 - 120 sec
	19	geschmeidig	100 - 110 sec
55	20	angenehmes Zerfallsverhalten	95 - 105 sec
	21	gutes Kauverhalten, geschmeidig	110 - 120 sec
	22	gut kaubar	90 - 100 sec
	23	gut kaubar, angenehmes Zerfallsverhalten	110 - 120 sec

EP 0 890 358 A1

Für Beispiel 18 wird in analoger Weise verfahren, nur werden 53,6 Gewichtsteile Dimenhydrinat in 40,2 Gewichtsteilen Ethanol gelöst; in der Lösung werden anschliessend 3,5 Gewichtsteile Natriumhydrogencarbonat und 10,7 Gewichtsteile Calciumcarbonat suspendiert. Danach mischt man eine Lösung von 32,2 Gewichtsteilen Eudragit S 100 in 128,7 Gewichtsteilen Ethanol zu und verfährt ansonsten wie bei Beispiel 17.

5 Für Beispiel 19 wurde nach Zusatz von Zitronensäure die Gelatine in dem Glucosesirup in der Wärme eine Stunde lang quellen gelassen und nicht gelöst, um nicht zu viel Wasser einzubringen. Diese Mischung wird in das mit geschmolzenem Kokosfett versetzte Gummi arabicum eingerührt und analog zu den vorangegangenen Beispielen gekühlt, gemahlen, neuerlich gekühlt und schlussendlich verpresst.

10 Beispiele 24 bis 29 (Zusammensetzungen siehe Tabelle 8)

Tabelle 8

	Beispiel Nr.	24	25	26	27	28	29
15	Gummi arabicum	16,50	16,50	16,50	16,50	16,50	16,50
	Glycerin	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30
	Reisstärke	7,80	3,60	7,80	7,80	1,50	3,40
20	Trockenglucosesirup	25,00	25,00	25,00	25,00	25,00	25,00
	Bienenwachs	0,95	0,95	0,95	0,95	0,95	0,95
	Kokosfett gehärtet	5,60	5,60	5,60	5,60	5,60	5,60
	Glucosesirup flüssig	35,95	35,95	35,95	35,95	35,95	35,95
25	Aspartam	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30
	Maltrin M700	7,475	4,175	3,81	2,79	0,77	3,06
	Salbutamol-Sulfat	0,125					
	Vitaminmischung (*)		7,625				
30	Spurenelementmischung (**)			3,789			
	Cetylpyridiniumchlorid-Matrix				4,81		
	Zink-Matrix					13,13	
	Acetylcystein-Matrix						8,94
35		100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

(*) täglich erlaubte Dosis pro Tablette (in mg):

40	Thiaminnitrat (Vitamin B1)	2,073
	Riboflavin-5'-phosphat-Natrium (Vitamin B2)	2,584
	Nicotinamid	21,000
	Calcium-D-pantothenat	6,848
45	Pyridoxinhydrochlorid (Vitamin B6)	2,680
	Cyanocobalamin 0,1% (Vitamin B12)	3,150
	Folsäure	0,185
50	Biotin	0,032
	Mannitol	6,448

(**) Spurenelementmischung in folgender Zusammensetzung:

5	0.029% Chromorotat	= 40 mcg Cr pro Tablette
	1.613% Manganorotat	= 3.3 mg Mn pro Tablette
	0.008% Kaliumiodid	= 0.1 mg J pro Tablette
10	<u>2.139%</u> Zinkacetat.aq	= 10.0 mg Zn pro Tablette
	3.789%	

In diesen Beispielen wird eine konstante Zusammensetzung mit verschiedenen Wirkstoffen versetzt. Die analog zu den Beispielen 17 bis 23 mit sprühgetrocknetem Gummi arabicum (Spraygum) hergestellten Dragees bieten alle ein gutes Kauverhalten und angenehmen Geschmack. Es kann auch ein lösliches Kaudragee mit Multivitaminen hergestellt werden, wobei die Vitamine bevorzugt in der entsprechenden „daily allowance“-Dosierung eingesetzt werden (siehe Beispiel 25).

Die Wirkstoffe der Beispiele 27 bis 29 werden in Form einer an sich bekannten geschmacksmaskierenden Matrix eingebracht. Die Dosierung entspricht dabei in Beispiel 27: 2 mg pro Tablette Cetylpyridiniumchlorid; in Beispiel 28: 25 mg Zink pro Tablette; und in Beispiel 29: 100 mg Acetylcystein pro Tablette.

Folgende Wirkstoffe stellen weitere Beispiele für die zweckmässige Anwendung der Erfindung dar: Herz-Kreislaufmittel, wie z.B. Salbutamol; Schleim- und Hustenlöser, wobei das Antitussivum Clobutinol augrund des bitteren Geschmacks in eine Matrix eingearbeitet werden muss; Antihistaminika wie Cetirizin, Loratadin; Mund- und Rachentherapeutika, wie Cetylpyridiniumchlorid, Benzalkoniumchlorid, Dequaliniumchlorid, die bevorzugterweise ebenfalls in Form einer Wirkstoffmatrix vorliegen, wobei auch eine Fett- und Wachs-Matrix hergestellt werden kann.

Patentansprüche

- 30 1. Lösliche, gummihaltige, dragierte Kautablette, enthaltend Kaukomponenten, Sirupkomponenten und Fett- bzw. Wachskomponenten, sowie gegebenenfalls Füllstoffe, herstellbar durch ein Verfahren, bei welchem pulvrige Kaukomponenten mit den geschrmolzenen Fett- bzw. Wachskomponenten gemischt werden, worauf die Mischung anschliessend unter Zusatz wenigstens einer Sirupkomponente zu einer krümeligen Masse wird, die man nun auf unter 0°C, vorzugsweise auf unter -10°C, kühlt, anschliessend auf höchstens 5 mm Korngrösse vermahlt und nach Kühlen auf unter 10°C, vorzugsweise auf unter 0°C, zu Tabletten verpresst, die in bekannter Weise dragiert werden.
2. Kautablette nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch folgende Zusammensetzung:
 - 40 10 bis 60, vorzugsweise 20 bis 50 Gewichtsprozent Kaukomponenten;
 - 20 bis 50, vorzugsweise 25 bis 45 Gewichtsprozent Sirupkomponenten;
 - 2 bis 12, vorzugsweise 4 bis 8 Gewichtsprozent Fett- bzw. Wachskomponenten;
 - 5 bis 40, vorzugsweise 15 bis 30 Gewichtsprozent Füllstoffe.
- 45 3. Kautablette nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass sie ausserdem 0,1 bis 3, vorzugsweise 0,2 bis 0,5 Gewichtsprozent Glycerin oder Propylenglykol; und/oder 1 bis 10, vorzugsweise 2 bis 8 Gewichtsprozent gequollene Gelatine enthält.
- 50 4. Kautablette nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sie als Kaukomponente wenigstens eine der folgenden Substanzen enthält: (vorzugsweise sprühgetrocknetes) Gummi arabicum, Tragacanth, Guar gum, Trockensirup - insbesondere Trocken-Glucose- und/oder Trocken-Fructosesirup, lösliches Cellulosederivat - insbesondere Natriumcarboxymethylcellulose.
- 55 5. Kautablette nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass als Sirupkomponente wenigstens eine der folgenden Substanzen verwendet wird: Kohlehydratsirup - insbesondere etwa 80%iger Glucosel sirup, oder Fructose-, Invertzucker-, Saccharose- und/oder Maissirup; konzentrierte - vorzugsweise etwa 70%ige - Maltodextrinlösung; Zuckeralkoholsirup, insbesondere von Sorbit, wie z.B. Karion® flüssig.

EP 0 890 358 A1

6. Kautablette nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass als Fettkomponenten Triglyceride bzw. Glycerinester höherer Fettsäuren, insbesondere pflanzlichen oder tierischen Ursprungs, vorzugsweise der Größenordnung C₁₀ bis C₂₂, deren Schmelzpunkt nicht über 60°C liegt, und als Wachskomponenten solche mit einem Schmelzpunkt von unter 70°C, insbesondere Bienenwachs und/oder Paraffin und/oder Ozokerit, verwendet werden.
5
7. Kautablette nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Fettkomponenten bzw. die Mischung der Fett- und Wachskomponenten bei über 34°C, vorzugsweise bei etwa 45°C schmelzen.
- 10 8. Kautablette nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass als Füllstoff wenigstens eine der folgenden Substanzen verwendet wird: pulvige Kohlehydrate, insbesondere hydrolysierte Stärke, wie z.B. Maltodextrin; Zucker - insbesondere Fructose, Glucose und/oder Maltose; Zuckeralkohole - insbesondere Mannit, Sorbit und/oder Xylit.
- 15 9. Kautablette nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sie 0,1 bis 30 Gewichtsprozent eines - vorzugsweise in eine Matrix eingebetteten - pharmazeutischen Wirkstoffes, insbesondere einen Wirkstoff aus der folgenden Gruppe enthält: Antiemetika, wie z.B. Dimenhydrinat; Vitamin E; Herz-Kreislaufmittel, wie z.B. Salbutamol; Schleim- und Hustenlöser, wie z.B. Clobutinol; Antihistaminika, wie z.B. Cetirizin oder Loratadin; Mund- und Rachentherapeutika, wie z.B. Cetylpyridiniumchlorid, Benzalkoniumchlorid und Dequaliniumchlorid.
20
- 25 10. Kautablette nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass sie 0,5 bis 5, vorzugsweise 1 bis 4 Gew.% Dimenhydrinat; 30 bis 45, vorzugsweise 34 bis 37 Gew.% Glucosesirup; 20 bis 30 - vorzugsweise etwa 25 Gew.% Trocken-glkosesirup; 4 bis 8, vorzugsweise 5 bis 7 Gew.% gehärtetes Kokosfett; 0,5 bis 2,0, vorzugsweise etwa 1 Gew.% Bienenwachs; 1 bis 8, vorzugsweise 2 bis 6 Gew.% Reissstärke; 12 bis 25, vorzugsweise 15 bis 20 Gew.% Gummi arabicum: und 4 bis 10, vorzugsweise 5 bis 8 Gew.% Maltodextrin enthält.
- 30 11. Kautablette nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass 1 Gewichtsteil Dimenhydrinat in 0,5 bis 2 Gewichtsteilen einer geschmacksmaskierenden Matrix aus 25 bis 40, vorzugsweise 30 bis 35 Gew.% wenigstens eines Polymetacrylsäureesters; und 3 bis 20, vorzugsweise 5 bis 15 Gew.% wenigstens eines Alkali- und/oder Erdalkalikarbonates bzw. -bikarbonates eingebettet ist.

35

40

45

50

55



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 97 11 1783

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betreff Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.6)
X	WO 86 03967 A (GERGELY GERHARD) * das ganze Dokument *	1,6-9	A61K9/20 A23G3/02
A	EP 0 212 641 A (SEARLE & CO) * Seite 11; Beispiel 1 *	10,11	
A	DATABASE WPI Section Ch, Week 9610 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B07, AN 96-088696 XP002049401 & DK 9 301 073 A (JORGENSEN APS H B), 24. März 1995 * Zusammenfassung *	1-11	
A	GB 1 538 280 A (ARMOUR DIAL INC) * Seite 2, Zeile 103 - Seite 3, Zeile 87 * * Seite 4; Beispiel 1 *	1-11	
			RECHERCHIERTE SACHGEBiete (Int.Cl.6)
			A61K A23G
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer	
DEN HAAG	8. Dezember 1997	Boulois, D	
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur			

[19] European Patent Office

[12] EUROPEAN PATENT APPLICATION

[11] Publication No.: EP 0 890 358 A1

[21] Application No.: 97111783.3

[22] Application Date: 7/10/1997

[51] Int. Cl.⁶: A61K 9/20, A23G 3/02

[43] Present Version Issued: 1/13/1999 Patentblatt 1999/02

[84] Contract States Named: AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE
Designated Countries of Applicability:
AL, LT, LV, RO, SI
ANUFE NTT OR

[71] Applicant: Gergely, Gerhard, Dr.
A-1053 Wien (AT)

[72] Inventor: Gergely, Gerhard, Dr.
1053 Wien (AT)

[72] Inventor: Gergely, Irmgard
1053 Wien (AT)

[72] Inventor: Gergely, Thomas, Dr.
1053 Wien (AT)

[74] Representative: Büchel, Kurt F., Dr. et al
Patentbüro Büchel & Partner AG
Letzanaweg 25-27

[54] Title: SOLUBLE GUM-CONTAINING COATED CHEWABLE TABLET

[57] Abstract:

The soluble gum-containing coated chewable tablet contains chewable components, syrup components and fat and/wax components as well as fillers. It can be manufactured by a process wherein powdered chewable components are mixed with the molten fat and/or wax components. After addition of at least one syrup component, the mixture is then ground to a crumbly mass and, after cooling to below 10°C, pressed into tablets, which are then coated in a known way. Due to the pressing of the cooled granulate particles, the finished product apparently has a partially grainy structure wherein the moisture is initially immobilized by the low temperature. After pressing, this moisture becomes mobile by heating (particularly during the coating process) and migrates or diffuses—initially to the surface—into the water-soluble ingredients present. These ingredients are partially dissolved to form a highly viscous thixotropic chewable mass.

Description

Chewing gum preparations based on natural rubber are used widely in the pharmaceutical industry. There advantages are the pleasant, popular form of administration and a rapid sublingual absorption of an active principle. The serious drawback of such preparations, however, is the gum bolus that remains after chewing and has made anti-emetics formulated with chewing gum base undesirable, for example, in airplanes and, for example, in Singapore, the possession of chewing gum is illegal.

On the other hand, it is known in the confectionery industry to heat gum arabic and sugar-containing solutions and cast them in suitable forms, which may then be sugar-coated in some cases. For example, US Patents 4,698,232 and 5,476,678 describe fiber-containing chewable masses with a foam matrix of gum arabic and gelatin and an unfoamed matrix of sugar syrup.

DE-A1-4444051 describes a chewable tablet which readily deteriorates in the mouth, and in which hydrophilic active principles are coated hydrophobically or embedded, sometimes with/in gum arabic. GB-B-1142377 describes a chewable tablet for cleaning the teeth, wherein one part gum arabic and one part gelatin are mixed with two parts glycerin and various small amounts of additive. All of these products and their manufacturing processes are unsuitable or restricted for the manufacture of a pharmaceutical preparation. On the one hand, a slow release to the body lasting several minutes is desired for various active principles, ie, anti-emetics or disinfectants; the ideal preparation in a chewing gum is encountering increasing resistance, as mentioned above. On the other hand, the manufacturing processes known in the confectionery industry are frequently not applicable to the high standards of good manufacturing practice in the pharmaceutical industry, and for small batches, are much too expensive from the standpoint of the processing equipment needed.

Therefore, the inventors were challenged to devise a composition and process wherein active principles such as cough medicines (clobutinol, salbutamol), throat disinfectants, vitamins and/or trace elements can be incorporated in precise low doses into a soluble chewing gum mass, which can be pressed into tablets by a technology that meets pharmaceutical standards, in order to produce a soluble chewable mass.

This problem is now solved for the first time, surprisingly, by the combination of the characteristics and steps recited in Claim 1 by producing a grainy mass resulting from the composition and process. Further preferred variants of the invention are described in the characteristics of the dependent claims. In accordance with the invention, this new product and manufacturing process is proposed, which avoids the above-specified drawbacks and satisfies the desired requirements. This is possible because the composition and process afford a grainy mass which, upon cooling, provides good processability—particularly during comminution and compounding of additional additives, and with regard to pressability.

As defined herein, the term "chewable components" means all substances which, alone or in mixtures with each other, behave like chewing gum for at least one, preferably at least two, and ideally at least 3 minutes, start to dissolve during this time and subsequently can be swallowed with the saliva in completely dissolved form. This range of substances includes, but is not limited to, gum arabic, tragacanth, guar gum, xanthan gum, pectins; and also dry syrups, eg, dried glucose syrup and/or fructose syrup; dissolved cellulose derivatives such as sodium carboxymethylcellulose. Dried glucose syrup also exhibits gum-like behavior to some extent when chewed.

The term "syrup components" as used herein refers solely to those components which are used either as a syrup or in a highly concentrated solution, such as 80% glucose syrup, 70% maltodextrin solution, swelled gelatin, and also syrups such as corn, sugar or invert sugar syrup (Invertin®, Merck). Glucose syrup can be partially or completely replaced by other concentrated carbohydrate, sugar alcohol, gelatin or the like solutions. It is important to maintain the smallest possible water quantity, because the mixture would otherwise be in suspension form as in the state of the art. On the other hand, a certain amount of

moisture of, for example, 4-7%, must remain in the coated tablet, because at a moisture content of less than 2%, the tablet would no longer provide a smooth, chewable mass upon drying and would be hard to bite.

All edible, animal and vegetable fats and oils can be used as fat components. These are triglycerides which consist essentially of mixtures of glycerin esters of higher fatty acids, of vegetable or animal origin, approximately on the order of C₁₀-C₂₂, with a melting point of no higher than 60°C.

Particularly advantageous in terms of chewability is the addition of waxes, such as beeswax, solid paraffin, ozokerite or the like substances, which ensure a longer chewing time. Particularly the addition of beeswax improves chewability and reduces sticking to the teeth. The addition of relatively small amounts of glycerin or propylene glycol gives the core of the tablet a softer mouthfeel.

The processing is essentially done according to the following scheme: all powder components are introduced into a flat mixer and mixed at a low speed. Subsequently, glycerin and a melt of fats and waxes are introduced and thoroughly mixed with the powder. Finally, a syrup—for example, containing carbohydrates—is added. This syrup can be heated if necessary to ca 40°C—eg, to reduce the viscosity and facilitate processing—but unheated glucose syrup can also be used. Mixing is done until a crumbly mass forms. The addition of the pharmaceutical principle depends on its type, for example, depending on its taste and/or stability criteria; if it is stable and taste-neutral, it is simply added as a powder to the starting mixture; in other cases, for example, it is added by dissolution in the fatty melt, surrounded by a hydrocolloid, or in a matrix that masks the taste by suitable steps, eg, in polymethacrylic acid esters, HPMCP (hydroxy propyl methyl cellulose phthalate), alginic acid or the like, in the case of dimene hydrinate.

The cooling of the crumbly mass can be accomplished either batchwise in plastic foil bags, eg, in a freezer or deep freezer, or during passage on a cooling conveying belt. For example, the bags can be placed in a bed of carbon dioxide snow and covered with carbon dioxide snow. Subsequently, the mass can be ground to the desired grain size of ca 2-5 mm, for example, by grinding and sieving. Subsequently, the additives, such as additional artificial sweeteners, flavors and the like, as well as active principles and mixtures thereof, a matrix of active principle, etc, are added to this comminuted mass. The final mixture is then sent to a tablet press, preferably a rotary press, preferably via a cooling area, eg, by a double jacket cooled on the outside with cooling brine, and pressed into tablets of the desired size.

The temperature to which they are deep-frozen or cooled must be coordinated with the mixture in question. The individual components of the mixture form a complex system with each other and influence each other in terms of the behavior during grinding or pressability. If the moisture content is at the upper limit, they must be frozen to lower temperatures. One must also make sure the processing is done in a closed system and/or in a room with low humidity and/or during brief periods of time in order to keep the condensation of moisture on the mass as low as possible, or at least take this moisture into account in the preparation of the recipe.

The tablets, as cores, can then be coated in a known way. During coating, the cores are generally heated to ca 40-50°C. At this temperature, the moisture supplied with the concentrated syrup and/or gelatin solution penetrates the chewable components to form a very chewable mass, with the dry syrup favoring or improving chewability.

The product defined in Claim 1 has—due to the pressing of the cooled granulate particles—a partially grainy structure in which the moisture is initially immobilized because of the low temperature. After pressing, this moisture becomes mobile due to heating (particularly during the coating process) and migrates or diffuses—superficially at first—into the water-soluble contents present, which are slightly dissolved yielding a highly viscous, thixotropic chewable mass.

The invention is explained in the following on the basis of examples.

Example 1 Through 8

First, the variability of the individual components will be demonstrated. The various compositions are compared with each other in Table 1.

In Examples 1 through 3, the waxes are varied: 1. paraffin, 2. ozokerite, 3. beeswax.

In Examples 2 through 4, the fat and wax components are varied: coconut oil/fat, vegetable and animal triglycerides.

In Examples 5-8, various chewable components and—in conjunction with them—various carbohydrate-containing syrups and swelled gelatins are used, or in Example 7, a sugar alcohol.

The inventive mixtures in these examples are manufactured as follows:

For Examples 1 through 4, the spray-dried gum arabic, rice starch, dried glucose syrup and aspartame are introduced into a flat mixer and mixed at low speed. Subsequently, glycerol is introduced and dispersed, and finally, the mixture of coconut fat with paraffin and/or ozokerite (Examples 1 and 2) and the melts of margarine or animal fat, with beeswax in each case (Examples 3 and 4), melted at ca 40°C, are introduced and blended in. Subsequently, the liquid glucose syrup is stirred in. After 5 min of thorough mixing, the mass is frozen to ca -12°C, subsequently ground to 2.0-3.5 mm, cooled and ultimately pressed into tablets, which are then coated.

The procedure for Examples 5 and 6 is the same except that, instead of spray-dried gum arabic, tragacanth is used (Example 5), and in Example 6, instead of the 80% glucose syrup, a 70% maltodextrin solution is used, followed by maltodextrin powder. For Examples 7 and 8, the gelatins are allowed to swell in the aqueous citric acid solution; mannitol or lactose is then stirred in. The mass obtained is introduced into a mixing kettle in which spray-dried gum arabic, rice starch and aspartame are already present.

Subsequently, glycerol, the coconut fat-beeswax melt and the glucose syrup are introduced in the same way and distributed. The mass is subsequently frozen, ground, cooled again and pressed.

Table 1

Example No.	1	2	3	4	5	6	7	8
gum arabic	18.14	18.14	18.14	18.14		18.14	18.14	18.14
glycerin	0.31	0.31	0.31	0.31	0.31	0.31	0.31	0.31
rice starch	8.32	8.32	8.32	8.32	8.32	8.32	8.32	8.32
glucose syrup (dried)	27.20	27.20	27.20	27.20	27.20	27.20		
beeswax			0.67	0.67	0.67	0.67	0.67	0.67
coconut fat	6.13	6.13			6.13	6.13	6.13	6.13
glucose syrup (liquid)	39.04	39.04	39.04	39.04	39.04		39.04	39.04
aspartame	0.19	0.19	0.19	0.19	0.19	0.19	0.19	0.19
paraffin	0.67							
ozokerite		0.67						
margarine			6.13					
animal fat				6.13				
tragacanth					18.14			
maltodextrin (powder)						18.85		
maltodextrin (70% sol.)						20.19		
mannitol							25.07	
citric acid							0.11	0.20
water							0.86	1.70
gelatin							1.16	2.27
lactose								23.03
	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00

Table 2

Example No.	Chewability	Chewing Time
1	not crumbly; chewable, smooth	110-120 sec
2	not crumbly; chewable, smooth	105-125 sec
3	not crumbly; chewable, smooth	110-120 sec
4	not crumbly; chewable, smooth	95-100 sec
5	not crumbly; easy to chew	100-110 sec
6	not crumbly; easy to chew, good-tasting	105-115 sec
7	not crumbly, easy to chew, smooth	35-40 sec
8	not crumbly, pleasant disintegration behavior	30-35 sec

The results of Examples 1 through 8 are shown in Table 2, where we see that, when mannitol and lactose are used, the chewing time is reduced.

Examples 9-12

These examples show various variants of possible combinations and their quantities of chewable components, fats and waxes, and carbohydrate-containing syrups.

The compositions are shown in Table 3. The manufacture was as described in the previous examples. The results are shown in Table 4. For Example 12, the manufacturing process will again be specified in detail (all amounts in % by weight):

18.1% spray-dried gum arabic, 27.1% dried glucose syrup, 8.3% rice starch and 0.3% aspartame are mixed for 5 min in a flat mixer, then combined with 0.3% glycerin and mixed for 1-2 min at medium mixing speed. Subsequently, a fat mixture of 6.1% hardened coconut fat, 0.7% beeswax and 0.2% peppermint oil heated to 40°C is introduced and distributed in the mixture for 3 min. Subsequently, with constant stirring, 39.0% of an 80% glucose syrup is introduced and distributed uniformly for 5 min. The resulted crumbly mass is frozen and ground to a grain size of 3.5 mm in a friction disk mill. The granulate obtained is cooled again to a temperature in the range of 0 to -10°C and pressed into tablets at 0°C. The tablets are then coated.

Examples 13 Through 16 (Negative Examples, See Table 5)

The composition according to Example 13 is produced by first dissolving sugar and citric acid in water, adding gelatin and allowing it to swell, then adding Invertin®. The gum arabic is added, and the fat is melted and incorporated. Subsequently, tylose and carboxymethyl cellulose are added, followed by the cyclodextrin. Then ozokerite, beeswax and paraffin are melted and mixed with the mass obtained. The mass is then deep-frozen, ground and pressed.

Table 3

Example No.	9	10	11	12
gum arabic (Spray gum)	55.20	43.19	29.13	18.15
rice starch			3.78	8.33
dried glucose syrup			29.13	27.20
beeswax				0.67
hardened coconut fat	5.53	4.29	2.91	6.13
liquid glucose syrup	38.68	42.92	34.65	39.00
peppermint oil	0.19	0.19	0.11	0.19
aspartame	0.40	0.33	0.29	0.33
citric acid powder		0.43		
gelatin		8.65		
	100.00	100.00	100.00	100.00

Table 4

Example No.	Chewability	Chewing Time	Press Temperature
9	not crumbly, pleasant disintegration behavior	80" - 85"	minus 15°C
10	not crumbly, pleasant disintegration behavior	100" - 110"	minus 15°C
11	not crumbly, pleasant disintegration behavior	100" - 110"	minus 15°C
12	not crumbly, pleasant disintegration behavior	120" - 130"	minus 15°C

Because of its very sticky properties, the product is hard to press. This is because of the lack of fat and wax component, such as coconut fat, and to the sugar solution and carboxymethyl cellulose, which absorb a relatively large amount of moisture and therefore become sticky under the press pressure, so that almost no water film or oil film can be obtained, which would serve as a lubricant during pressing.

In Example 14, the same procedure is used as in Example 13 except that Witepsol® is added instead of paraffin. Although the mass can be pressed, the final product has a relatively short chewing time and

disintegrates too rapidly, possibly due to the Witepsol®, which melts away very quickly in the mouth because of its melting point (32 °C), preventing the mass from cohering during chewing.

Table 5

Example No.	13	14	15	16
sugar	24.34	19.15	28.85	
water	4.80	3.74	7.27	
Invertin®	0.36	0.28		
gelatin	3.54	2.77	6.61	
Galafett 36	0.72	0.58		
gum arabic	8.00	6.28	9.61	79.92
tylose C 10 000 P	1.44	1.13		
cyclodextrin	21.57	16.92		
citric acid	0.01	0.01	0.58	
paraffin	7.69			
ozokerite	13.07	20.55		
beeswax	8.46	13.23		
carboxymethyl cellulose 7HXF	5.00			
peppermint flavor	1.00		1.00	
Witepsol® H32		15.38		
hardened coconut fat			6.00	7.69
cornstarch			3.50	
maltodextrin			28.85	
liquid glucose syrup			7.23	15.39
aerosil			0.50	
	100.00	100.00	100.00	100.00
Note:	cannot be pressed	disintegrates too rapidly during chewing	crumbles	

The mixture according to Example 15 is manufactured by first allowing the gelatin to swell, then mixing with the glucose syrup. In a flat mixer, the solids are mixed; the molten coconut fat is then mixed in, and the gelatin-glucose syrup mass is then added. The entire mass is then heated to 80°C, becoming doughy, then frozen, mixed with aerosil and ground. Flavoring is then mixed in and the mass is cooled again before pressing. 20 Parts glucose syrups is then added, then distributed well by stirring.

The mass remains crumbly, possibly due to the evaporation of the water by the heating to 80°C. Further, this heating promotes the migration of moisture into the solids, where it is retained in the powder particles, preferentially in substances such as cornstarch and maltodextrin, which, for example, can absorb 5-7% water in addition to their own initial water content of 5-7% without losing their powdery structure. After pressing, this moisture is no longer available upon heating, for example, during coating, to achieve the desired effect of a chewable mass.

For Example 16, 100 parts spray-dried gum arabic is combined at room temperature with 10 parts molten hardened coconut fat and stirred thoroughly. 20 Parts glucose syrup are then added and distributed well by stirring. Because of the excessive proportion of gum arabic, the product sticks strongly to the teeth, has an unacceptably short chewing time and a somewhat too sticky mouthfeel during chewing.

Examples 17-23 (With Active Principles)

A wide array of active principles can be used, and the inventive product is particularly suitable for buccally absorbed active principles and for active principles that develop their action in the mouth and throat, such as mouth and throat disinfectants. Further, vitamins and minerals, cough-inducing and expectorant substances, and also anti-emetics and anti-allergics, can be administered in this form. The compositions are shown in Table 6. Manufacture is done in accordance with Examples 1 through 12. The results are shown in Table 7.

Table 6

Example No.	17	18	19	20	21	22	23
gum arabic	18.11	17.86	42.27	27.13	12.01	12.01	12.01
glycerol	0.31	0.31			0.27	0.27	0.27
rice starch	2.76	2.09		3.48	5.51	5.51	5.51
dried glucose syrup	27.09	26.67		27.13	17.97	17.91	17.97
beeswax	0.67	0.67			0.59	1.67	2.75
hardened coconut fat	6.11	6.00	4.23	4.07	5.41	4.32	3.24
liquid glucose syrup	38.88	38.33	42.27	33.33	34.38	34.38	34.38
peppermint oil	0.19	0.19	0.19	0.19			
aspartame	0.33	0.33	0.33	0.33	0.29	0.29	0.29
calcium carbonate		1.33					
active principle matrix	5.55	6.22	4.00	4.33	23.58	23.58	23.58
citric acid powder			0.42				
gelatin			6.29				
	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00

Table 7

Example No.	Chewability	Chewing Time
17	not crumbly; pleasant chewing behavior	90 - 100 sec
18	good flavor	
	easy to chew, smooth	110 - 120 sec
19	smooth	100 - 110 sec
20	pleasant disintegration behavior	95 - 105 sec
21	good chewing behavior, smooth	110 - 120 sec
22	easy to chew	90 - 100 sec
23	easy to chew, pleasant disintegration behavior	110 - 120 sec

In Examples 17-20, dimene hydrinate is used as the active principle in a taste-masking matrix; in Examples 21-23, a commercial 50% vitamin E powder is used.

The active principle matrix for Example 17 is made by dissolving 60 parts by weight dimene hydrinate in 40 parts by weight ethanol, then suspending 4 parts by weight sodium hydrogen carbonate in the solution of active principle and adding a solution of 36 wt parts Eudragit S 100 in 144 parts by weight of ethanol. After mixing, the solvent is evaporated, and the residue is vacuum-dried and sieved to 0.8 mm.

For Example 18, the procedure used is the same, except that 53.6 wt parts dimene hydrinate are dissolved in 40.2 wt parts ethanol; subsequently, 3.5 wt parts sodium hydrogen carbonate and 10.7 wt parts calcium carbonate are suspended in the solution. Subsequently, a solution of 32.2 wt parts Eudragit S 100 are mixed in 128.7 wt parts ethanol and the procedure described in Example 17 is followed.

For Example 19, after citric acid was added, the gelatin was allowed to swell in the glucose syrup for one hour under heating in order to minimize the amount of water introduced. This mixture was stirred into the gum arabic combined with molten coconut fat and, following the procedure of the previous examples, cooled, ground, re-cooled and finally pressed.

Examples 24-29 (See Table 8 for Compositions)

In these examples, various active principles are added to a constant composition. The coated tablets, manufactured with spray-dried gum arabic (Spray gum), by the procedures of Examples 17-23, all afford good chewing behavior and pleasant taste. One can also manufacture soluble chewable tablets with multivitamins, with the vitamins preferably being added in the corresponding daily allowance dose (see Example 25).

The active principles of Examples 27-29 are introduced in the form of an essentially known taste-masking matrix. The dose in Example 27 corresponds to 2 mg of cetyl pyridinium chloride per tablet in Example 27, 25 mg per tablet in Example 28, and 100 mg of acetylcysteine per tablet in Example 29.

The following active principles are further examples of the proper application of the invention: cardiovascular medications such as salbutanol; expectorants and immunolitics such as the anti-tussive clobutinol must be embedded in a matrix because of their bitter taste; antihistaminics such as cetirizine and

loratadine; mouth and throat therapeutics such as cetyl pyridinium chloride, benzalkonium chloride, and dequalinium chloride, which are preferably also in the form of an active principle matrix, and a fat and wax matrix can also be made.

Table 8

Example No.	24	25	26	27	28	29
gum arabic	16.50	16.50	16.50	16.50	16.50	16.50
glycerol	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30
rice starch	7.80	3.60	7.80	7.80	1.50	3.40
dry glucose syrup	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00
beeswax	0.95	0.95	0.95	0.95	0.95	0.95
hardened coconut fat	5.60	5.60	5.60	5.60	5.60	5.60
liquid glucose syrup	35.95	35.95	35.95	35.95	35.95	35.95
aspartame	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30
Maltrin M700	7.475	4.175	3.81	2.79	0.77	3.06
salbutamol sulfate	0.125					
vitamin mixture (*)		7.625				
trace element mixture (**)			3.789			
cetylpyridinium chloride matrix				4.81		
zinc matrix					13.13	
acetylcysteine matrix						8.94
	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00

(*) daily allowable dose per tablet (in mg):

thiamine nitrate (vitamin B1)	2.073
sodium riboflavin-5'-phosphate (vitamin B2)	2.584
nicotinamide	21.000
calcium D-pantothenate	6.848
pyridoxine hydrochloride (vitamin B6)	2.680
cyanocobalamin 0.1% (vitamin B12)	3.150
folic acid	0.185
biotin	0.032
mannitol	6.448

(**) trace element mixture in the following composition:

0.029% chromorotate	= 40 mcg Cr per tablet
1.613% manganorotate	= 3.3 mg Mn per tablet
0.008% potassium iodide	= 0.1 mg I per tablet
<u>2.139%</u> zinc acetate	= 10.0 mg Zn per tablet
3.789%	

Claims

1. Soluble gum-containing coated chewable tablet containing chewable components, syrup components and fat/wax components and, optionally, fillers, which can be made by a process wherein powdered chewable components are mixed with the molten fat and/or wax components, whereupon the mixture, with at least one syrup component added, becomes a crumbly mass, which is then cooled to below 0°C, preferably to below -10°C, subsequently ground to a maximum grain size of 5 mm, then pressed to tablets below 10°C, preferably below 0°C, and the tablets are coated in a known way.
2. Chewable tablets according to Claim 1, characterized by the following composition:
10-60, preferably, 20-50 wt% chewable components;
20-50, preferably 25-45, wt% syrup components;
2-12, preferably 4-8, wt% fat and/or wax components;
5-40, preferably 15-30, wt% fillers.
3. Chewable tablet according to Claim 1 or 2, characterized by the fact that it additionally contains 0.1-3, preferably 0.2-0.5 wt% glycerol or propylene glycol; and/or 1-10, preferably 2-8 wt% swollen gelatin.
4. Chewable tablet according to one of the above claims, characterized by the fact that it contains, as the chewable component, at least one of the following substances: gum arabic (preferably spray-dried), tragacanth, guar gum, dried syrup—particularly dried glucose—and/or dried fructose syrup, and soluble cellulose derivative—particularly sodium carboxymethylcellulose.
5. Chewing tablet according to one of the above Claims, characterized by the fact that, as the syrup component, at least one of the following substances is used: carbohydrate syrup—particularly ca 80% glucose syrup, or fructose, invert sugar, sucrose and/or corn syrup; concentrated—preferably ca 70%—maltodextrin solution; sugar alcohol syrup, particularly sorbitol syrup, such as Karion® liquid.
6. Chewable tablet according to one of the above claims, characterized by the fact that, as the fat components, triglycerides or glycerol esters of higher fatty acids, particularly of vegetable or animal origin, preferably on the order of C₁₀-C₂₂, with a melting point of not over 60°C, and as wax components, those with a melting point of under 70°C, particularly beeswax and/or paraffin and/or ozokerite, are used.
7. Chewable tablet according to one of the above claims, characterized by the fact that the fatty components or the mixture of fat and wax components are melted at over 34°C, preferably ca 45°C.
8. Chewable tablet according to one of the above claims, characterized by the fact that, as the filler, at least one of the following substances is used: powdered carbohydrates, particularly hydrolyzed starch, eg, maltodextrin; sugar, particularly fructose, glucose and/or maltose; sugar alcohols, particularly mannitol, sorbitol and/or xylitol.
9. Chewable tablet according to one of the above claims, characterized by the fact that it contains 0.1-30 wt% of a pharmaceutical active principle—preferably embedded in a matrix—particularly an active principle from the following group: anti-emetics such as dimene hydrinate; vitamin E; cardiovascular medications such as salbutinol; mucolytics and expectorants such as clobutinol; antihistaminics such as

cetirizine or loratadine; mouth and throat therapeutics such as cetyl pyridinium chloride, benzalkonium chloride and dequalinium chloride.

10. Chewable tablet according to Claim 9, characterized by the fact that it contains 0.5-5, preferably 1-4 wt% dimene hydrinate; 30-45, preferably 34-37 wt% glucose syrup; 20-30—preferably ca 25 wt%—dried glucose syrup; 4-8, preferably 5-7 wt% hardened coconut fat; 0.5-2.0, preferably ca 1 wt% beeswax; 1-8, preferably 2-6 wt% rice starch; 12-25, preferably 15-20 wt% gum arabic; and 4-10, preferably 5-8 wt% maltodextrin.

11. Chewable tablet according to Claim 10, characterized by the fact that 1 wt part dimene hydrinate is embedded in 0.5-2 wt parts of a taste-masking matrix consisting of 25-40, preferably 30-35 wt% of at least one polymethacrylic acid ester; and 3-20, preferably 5-15 wt% of at least one alkali and/or earth alkali carbonate or bicarbonate.

*Patente für verschiedene Gruppen
z.B. Oral Disinfectants and Antiemetics*

(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11) EP 0 890 358 A1

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(43) Veröffentlichungstag:

13.01.1999 Patentblatt 1999/02

(51) Int. Cl. 6: A61K 9/20, A23G 3/02

(21) Anmeldenummer: 97111783.3

(22) Anmeldetag: 10.07.1997

RECORD COPY CENTRAL FILE

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC
NL PT SE

Benannte Erstreckungsstaaten:

AL LT LV RO SI

(71) Anmelder: Gergely, Gerhard, Dr.

A-1053 Wien (AT)

• Gergely, Irmgard

1053 Wien (AT)

• Gergely, Thomas, Dr.

1053 Wien (AT)

(74) Vertreter:

Büchel, Kurt F., Dr. et al

Patentbüro Büchel & Partner AG

Letzanaweg 25-27

9495 Triesen (LI)

(72) Erfinder:

- Gergely, Gerhard, Dr.
1053 Wien (AT)

(54) Lösliche, gummihaltige, dragierte Kautablette

(57) Die lösliche, gummihaltige, dragierte Kautablette enthält Kaukomponenten, Sirupkomponenten und Fett- bzw. Wachskomponenten, sowie gegebenenfalls Füllstoffe. Sie ist herstellbar durch ein Verfahren, bei welchem pulvige Kaukomponenten mit den geschmolzenen Fett- bzw. Wachskomponenten gemischt werden. Die Mischung wird anschliessend unter Zusatz wenigstens einer Sirupkomponente zu einer krümeligen Masse, die man nun auf unter 0°C kühlt, anschliessend auf höchstens 5 mm Korngrösse vermahlt und nach Kühlen auf unter 10°C zu Tabletten verpresst, die in bekannter Weise dragiert werden. Das Fertigprodukt hat - vom Verpressen der gekühlten Granulatteilchen her - vermutlich eine teilkörnige Struktur, in der durch die tiefe Temperatur die Feuchtigkeit zunächst immobilisiert wurde. Nach dem Verpressen wird diese Feuchtigkeit durch Erwärmung (insbesondere während des Dragievorganges) beweglich und wandert bzw. diffundiert - zunächst oberflächlich - in die vorhandenen, wasserlöslichen Inhaltsstoffe. Diese werden angelöst und ergeben eine hochviskose, thixotrope, kaufähige Masse.